

보도시점 2023.10.12.(목) 배포 2023.10.12.(목), 08:30

초기 치매환자의 신경세포 시냅스 손상 원인 규명

- 한국뇌연구원 최영식 박사팀, 국제학술지 ‘신경병리학회보’ 발표
- 뇌인지 장애 억제·치매 지연을 위한 치매 치료제 개발 기대

한국뇌연구원(원장 서판길)은 뇌발달질환연구그룹 최영식 책임연구원 연구팀이 초기 치매환자의 신경세포 시냅스 손상 원인을 규명했다고 12일 밝혔다.

알츠하이머 치매는 아미로이드 베타 단백질이 세포 외부에 쌓여 만들어지는 아밀로이드 플라크 때문에 뇌의 신경세포가 죽어 발병하는 것으로 알려져 있다. 그러나 아밀로이드 플라크가 늘어나기 전 초기 치매 환자에서 신경세포의 시냅스가 먼저 손상되는 원인은 아직 밝혀지지 않았다.

최영식 박사 연구팀은 아밀로이드 베타 단백질이 뇌인지 손상을 일으키기 전 단계에서 기억을 저장하는 뇌 부위인 해마의 신경세포가 어떤 분자 기전으로 시냅스 손상이 일어나는지 연구하였다.

신경세포에는 다른 신경세포로 신호를 전달하는 긴 축삭돌기가 뻗어 있으며, 축삭돌기가 다른 신경세포와 연결되는 부위를 시냅스라 한다. 시냅스 손상은 이 축삭돌기에서 특이적으로 일어나며, 주로 엔도솜-리소솜 경로(endo-lysosomal pathway)가 고장 나 세포 바깥으로 내보내야 하는 독성 단백질을 제거하지 못해 일어나는 것으로 알려져 있다.

연구팀은 국내 연구장비 회사인 (주)얼라인드 제네틱스와 공동으로 개발한 3차원 뇌투명화 기술과 고도화된 시냅스 단백질체 분석 기술을 이용해 신경세포에서 분비해야 하는 소포체가 바깥으로 나가지 못하고 축삭돌기 안에 쌓여 시냅스 손상이 일어나는 것을 확인했다.

또한, 단일세포전사체 분석 기술 등을 통해 신경세포의 바깥으로 돌아나 세포의 외부신호를 해석하는 일차섬모에 문제가 생긴 신경세포가 다른 신경세포에 비해 민감하게 손상이 빠르게 일어나는 사실을 규명하였다.

이는 단일 세포수준에서 어떤 신경세포가 알츠하이머 치매에 취약한가에 대한 신경세포의 선택적인 손상 기전을 제시한다고 볼 수 있다.

최영식 박사는 “이번 연구는 치매 발병 초기에 뇌 신경세포의 시냅스 손상이 먼저 일어나는 기전을 밝힌 점에 의의가 있다”며 “아밀로이드 베타 단백질에 의한 신경세포 축삭돌기 손상을 이해하기 위해 뇌 오가노이드 모델과 타우 섬유화 모델 등을 접목한 다양한 연구들을 진행하고 있으며, 이를 통해 뇌인지 장애를 억제하거나 지연하는 치료제 개발에 도움을 줄 것”이라고 말했다.

또한, “최근 이전보다 개선된 치매 치료제 등이 나와 효과를 보이고 있으며 시냅스 손상을 억제하는 약물 개발로 보다 더 효과적인 치료 약물을 개발할 수 있을 것”이라고 기대했다.

이번 연구는 한국뇌연구원 장재명 연구원이 제1저자로 참여했으며, 국제학술지 ‘신경병리학회보 (Acta Neuropathologica Communications) (IF:7.578%)’ 최신호에 게재되었다.

* (논문명) 알츠하이머병에서 해마 손상 축삭 내부에서 외세포 소포체의 비정상적인 축적과 주요 섬모에 의한 조절에 관한 연구 (원제: Abnormal accumulation of extracellular vesicles in hippocampal dystrophic axons and regulation by the primary cilia in Alzheimer's disease)

* (저자) 장재명(제1저자), 백순봉, 정현진, 이미숙, 최승희, 최영식(교신저자)

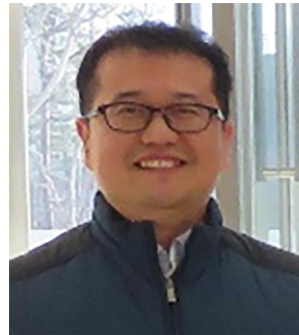
담당 부서	뇌발달질환 연구그룹	담당자	책임연구원 최영식 (053-980-8340)
-------	------------	-----	--------------------------

붙임1

연구팀 사진



▲ 최영식 책임연구원



▲ 장재명 연구원

1. 연구의 주요 내용

□ 논문명, 저자정보

논문명	Abnormal accumulation of extracellular vesicles in hippocampal dystrophic axons and regulation by the primary cilia in Alzheimer's disease
저널명	Acta Neuropathol Commun. (IF 7.578)
저자정보	장재명 (제1저자), 백순봉, 정현진, 이미숙, 최승희, 최영식 (교신저자)*

□ 논문의 주요 내용

1. 연구 배경

- 알츠하이머 치매 환자는 뇌영상으로 아밀로이드 베타 침착을 확인할 수 있으며 최근 개발되고 있는 항체 약물의 경우 아밀로이드 침착을 제거하는 기전을 통해서 뇌인지 개선을 유도함. 아밀로이드 플라크가 뇌에 침착되는 것과 뇌인지 손상은 높은 상관관계를 보이지 않기 때문에 최근 연구는 뇌염증과 타우 섬유화 등 다양한 기전에 대해서 연구가 진행 중임. 알츠하이머 치매 환자에 대한 아밀로이드 플라크 제거 항체 약물이 어떠한 기전으로 뇌인지 개선을 보이는가를 이해함으로써 보다 더 개선된 알츠하이머 치매 약물 개발을 촉진할 수 있는데, 아밀로이드 베타에 의한 시냅스 손상의 기전을 이해하는 것이 매우 중요함
- 기존에 개발된 알츠하이머 치매 약물이 효과가 미미한데 비해 최근에 개발된 약물이 뇌인지 개선 효과를 보이는 이유로 아밀로이드 베타 침착을 제거 과정에서 흘러나오는 독성을 가진 단백질들을 뇌면역세포가 충분히 제거할 수 있기 때문으로 이해됨. 아밀로이드 플라크는 뇌를 구성하는 세포들에 의해 독성 단백질을 흘러 돌아다니지 못하게 가두는 효과도 가지므로 단순히 아밀로이드 플라크를 제거하는 것으로 뇌인지 손상을 억제할 수는 없음. 최근 개발되는 항체 약물의 경우 아밀로이드 플라크 제거 과정에서 흘러나와 시냅스에 손상을 주는 단계를 강력하게 억제하고 있는 것으로 가정해 볼 수 있음

2. 연구 내용

- 본 연구는 아밀로이드 베타가 뇌인지 손상을 일으키기 전 단계에서 기억을 저장하는 해마 신경세포 시냅스 손상이 어떠한 분자 기전으로 일어나고 있는가에 대한 탐구 내용을 담고 있음. 최근까지 시냅스 손상은 신경세포의 여러 영역 compartment에 특이성 없이 일어나는 것으로 알려져 있었으나, 본 연구는 신경세포의 axon에 특이적으로 일어나는 시냅스 손상에 대한 분자 기전에 대한 연구임. 신경세포 axon 특이적인 시냅스 손상은 주로 endo-lysosomal pathway의 손상으로 세포 바깥에 있는 독성 단백질이 제거가 되지 못해서 일어나는 것으로 알려져 있었으나, 본 연구는 추가적으로 신경세포로부터 분비되어야 하는 소포체가 axon에 쌓이는 문제로 인해 시냅스 손상이 일어남을 보임
- 이러한 발견은 3차원 뇌투명화 기술과 고도화된 시냅스 단백질 분석 기술을 접목함으로써 가능하였는데, 국내 연구장비 개발 회사인 (주)얼라인드 제네틱스사와 본 연구실에 의해 개발된 뇌투명화 면역염색 기술이 접목되었음. 또한, 지질이 변성되고 축적되는 퇴행성뇌질환 뇌조직에 적합한 단백질 분석 기술을 자체 개발하고 접목함으로써 시냅스 손상의 새로운 분자 기전을 확인하게 되었음

- 해마 신경세포는 아밀로이드 베타에 대해 개별 신경세포가 서로 다른 민감도로 시냅스 손상을 받게 되는데 본 연구에서 추가적으로 그 원인을 단일세포전사체 분석 및 시냅스 단백질 분석 기술을 통해 밝힘. 특히, 신경세포의 세포 외부 신호를 해석하는 일차섬모 이상이 분비 소포체의 조절 손상으로 이어져 해마 신경세포의 선택적인 손상 민감도에 영향을 끼치고 있음을 밝힘

3. 연구 성과 및 기대효과

- 본 연구실은 뇌질환을 연구하는 뇌과학자가 모델 시스템의 뇌질환 진행 과정에서 직접 단백질이나 전사체와 같은 오믹스 분석을 진행하는 강점을 바탕으로 기존의 협업체계가 놓칠 수 있는 뇌질환의 원인을 규명하는데 집중하고 있음. 알츠하이머 치매가 빠르게 진행되는 가장 중요한 단계로 아밀로이드 베타에 의한 신경세포의 axon 손상을 이해하기 위해 현재 뇌오가노이드 모델과 타우 섬유화 모델 등을 접목해서 연구를 진행중에 있음. 이러한 연구는 시냅스 손상에 의한 뇌인지 장애를 억제하거나 지연하는 치료제 개발에 필요한 알츠하이머 치매 환자의 개별 민감도를 이해하는데 필요한 연구임

2. 연구내용 그림 설명

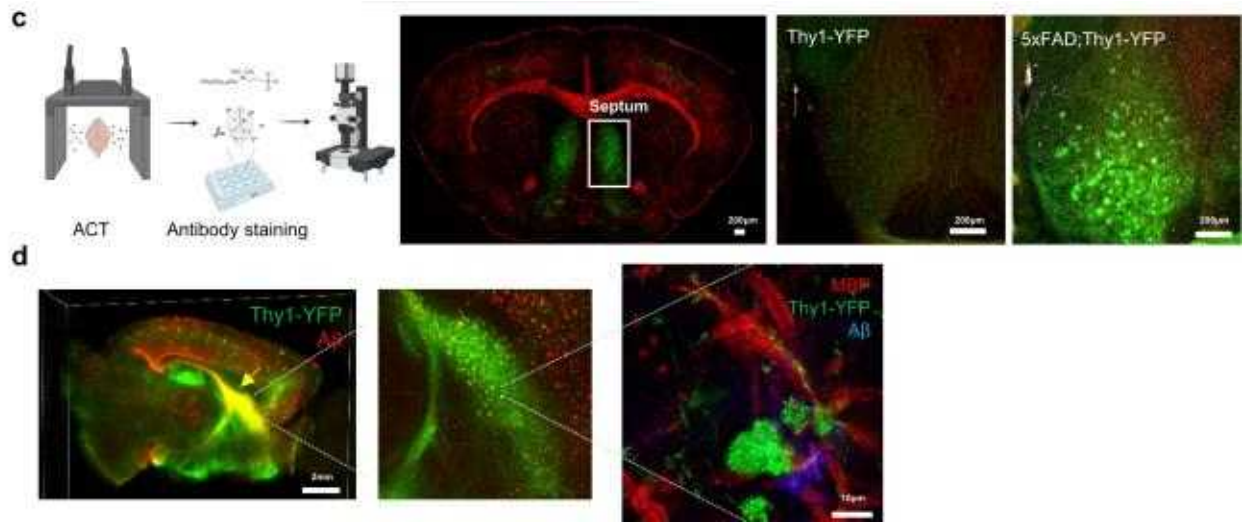


그림 5 그림 5 3차원 뇌투명화 기술을 이용해서 해마 신경세포의 axon에 생긴 손상을 가시화

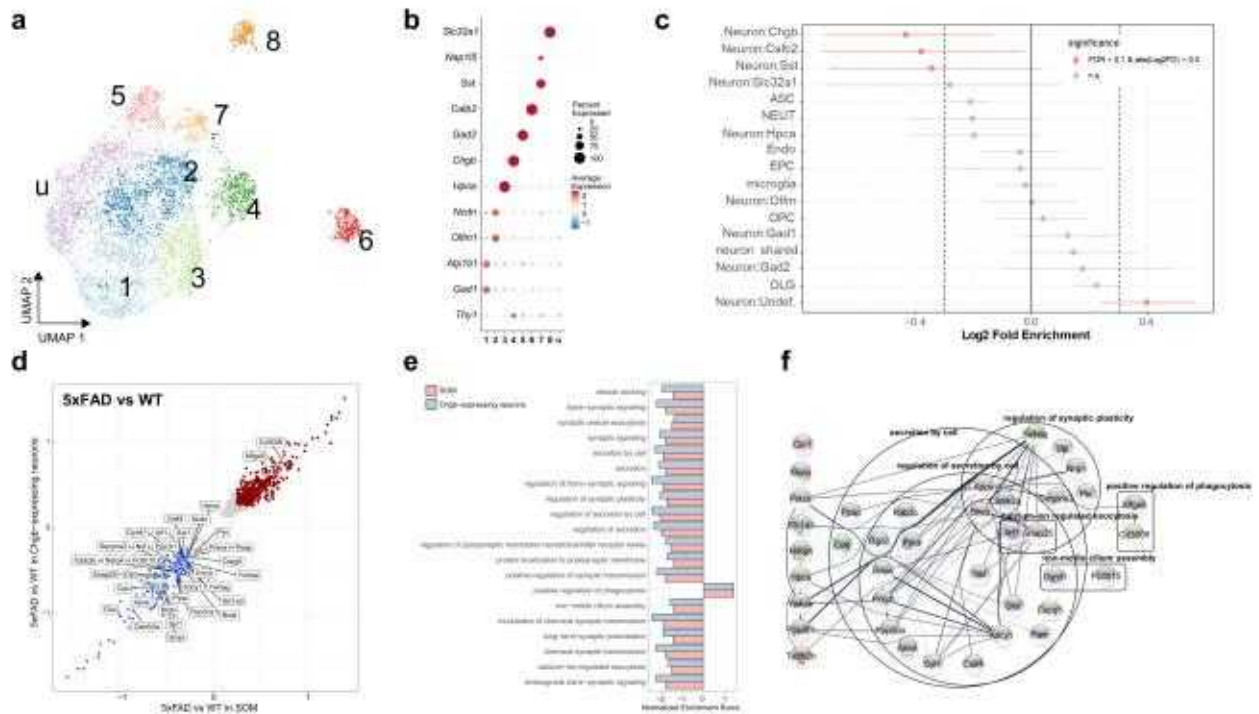


그림 6 단일세포전사체 분석을 통해 시냅스 손상에 민감한 해마 신경세포를 추적하여 밝히는 과정

3. 연구자[최영식 책임연구원, 교신저자] 이력사항

1. 인적사항

- 이 름 : 최영식 책임연구원
- 소 속 : 한국뇌연구원 뇌발달연구그룹
- 전 화 : 053-980-8340
- E - mail : dallarae@[kbri.re.kr](mailto:dallarae@kbri.re.kr)

2. 학력 및 경력사항

- 2013 ~ 현재 한국뇌연구원 책임연구원
- 2003 ~ 2013 UCSF 연구원
- 1996 ~ 2001 서울대학교 분자생물학과 박사

3. 전문 연구분야

- 뇌발달 및 알츠하이머 치매 병합 연구

3. 연구자(장재명 연구원, 제1저자) 이력사항

1. 인적사항

- 이 름 : 장재명
- 소 속 : 한국뇌연구원 뇌발달연구그룹
- 전 화 : 053-980-8344
- 전자우편 : piloter2@kbri.re.kr

2. 학력 및 경력사항

- 2015 ~ 현재 한국뇌연구원 연구원
- 2011 ~ 2015 서울대학교 공과대학 공학박사 (협동과정 뇌과학전공)

3. 전문 연구분야

- 단일세포 오믹스 정보학 분석 및 뇌공학